

## New 4-substituted quinoline derivatives, useful for treating bacterial infections, optionally including additional ring nitrogens

**Publication number:** DE10247233

**Publication date:** 2004-06-17

**Inventor:** SURIVÉT JEAN-PHILIPPE (FR); ZUMBRUNN CORNELIA (CH); HUBSCHWERLEN CHRISTIAN (FR)

**Applicant:** MORPHOCHEM AG AG FUER KOMBINAT (DE)

**Classification:**

**- international:** C07D215/18; C07D239/74; C07D239/88; C07D401/06; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/14; C07D413/12; C07D413/14; C07D417/12; C07D417/14; C07D451/04; C07D471/04; C07D491/04; C07D215/00; C07D239/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D413/00; C07D417/00; C07D451/00; C07D471/00; C07D491/00; (IPC1-7): C07D409/14; A61K31/4709; C07D333/34

**- European:** C07D215/18; C07D239/74; C07D239/88; C07D401/06; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/14; C07D413/12; C07D413/14; C07D417/12; C07D417/14; C07D451/04B; C07D471/04; C07D491/04

**Application number:** DE20021047233 20021010

**Priority number(s):** DE20021047233 20021010

**Also published as:**



CN1703412 (A)

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE10247233

4-substituted quinoline derivatives (I), their salts, solvates, hydrates and formulations are new. 4-substituted quinoline derivatives of formula (I), their salts, solvates, hydrates and formulations are new. A = oxygen, sulfur, nitrogen, 1-4C (hetero)alkylene or 2-4C alkenylene or alkynylene; X1-X5 = nitrogen or CR2; R1 = hydrogen, hydroxy or (hetero)alkoxy; R2 = hydrogen, halo, hydroxy, (hetero)alkyl, alkenyl or alkynyl; R3 = a group of formula (i)-(viii); R4 = hydroxy, 1-6C alkyl or 1-8C heteroalkyl; R5 = (hetero)alkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero)aryl, (alkyl)cycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl; n = 0-3; and m = 0 or 2.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 47 233 A1 2004.06.17

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 47 233.5

(22) Anmeldetag: 10.10.2002

(43) Offenlegungstag: 17.06.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 409/14

C07D 333/34, A61K 31/4709

(71) Anmelder:

Morphochem AG Aktiengesellschaft für  
kombinatorische Chemie, 81379 München, DE

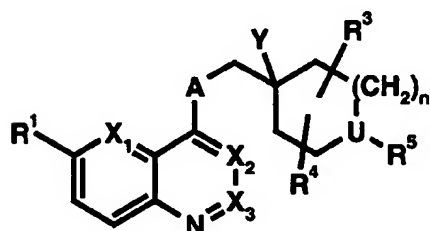
(72) Erfinder:

Survet, Jean-Philippe, Saint-Louis, FR;  
Zumbrunn, Cornelia, Basel, CH; Hubschwerlen,  
Christian, Dürmenach, FR

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV inhibieren

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische Verbindungen der Formel (I), welche die bakterielle Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.



(I)

**Beschreibung**

[0001] In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12–26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108–115).

[0002] Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hoch-resistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565–567).

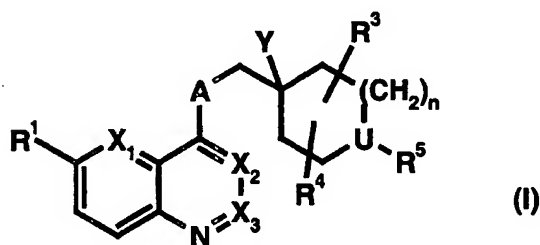
[0003] Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

[0004] Die Prozesse der DNA- Replikation und DNA-Transkription bieten interessante Möglichkeiten, mit essentiellen bakteriellen Prozessen zu interferieren. So ist bekannt, dass die heute gebräuchlichen Fluorchinolone ausserordentlich wirksam sind und auch eine sehr gute bakterizide Wirkung aufweisen. Im allgemeinen hemmen diese Verbindungen das bakterielle Enzym DNA-Gyrase, welches essentielle Funktionen bei der Transkription, der Zellteilung oder der Zellvermehrung ausübt (K. Drlica; Mechanism of fluoroquinolone action; Curr. Opinion Microbiol. 1999, 2, 504–508). Es wurde aber auch beschrieben, dass gewisse Vertreter dieser Substanzgruppe ein weiteres Enzym hemmen, dem eine unentbehrliche Funktion bei der DNA-Replikation zukommt, die Topoisomerase IV (A. B. Khodursky et al.; Topoisomerase IV is a target of quinolones in *Escherichia coli*; Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, 11801–11805; E. Pestova et al.; Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones; Antimicrob. Agents. Chemother. 1999, 43, 2000–2004; E. Varon et al.; ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 302–306). Dies ist ein nur in Bakterien vorkommendes Enzym, welches zumindest eine Reaktion ausführt, welche von der DNA-Gyrase nicht erfüllt werden kann, nämlich die Dekatenierung von DNA-Strängen.

[0005] Die bakterielle Topoisomerase IV ist demnach attraktives Zielenzym für neue antibakterielle Wirkstoffe. Da die menschliche Zelle keine homologe Topoisomerase besitzt, ist eine hohe Selektivität prinzipiell möglich. Wie die DNA-Gyrase besteht die Topoisomerase IV aus zwei Untereinheiten, A und B, codiert von den Genen *parC* und *parE*. Weder für *parC* noch für *parE* sind bisher selektive Hemmstoffe bekannt.

[0006] Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische Verbindungen, welche die bakterielle Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2,

U ein Stickstoffatom oder eine CR<sup>6</sup>-Gruppe ist, eine der Gruppen X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>2</sup> ist und die anderen CH-Gruppen sind,

Y eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R<sup>1</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R<sup>2</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen Teil eines 3 bis 7 gliedrigen Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrests sind,

R<sup>5</sup> ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

teroaralkylrest ist und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

[0008] Die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> können dabei an jedem der Kohlenstoffatome des Rings hängen.

[0009] Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

[0010] Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

[0011] Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy-carbonyloxy.

[0012] Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

[0013] Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

[0014] Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl-

bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

[0015] Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 oder 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

[0016] Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinoliny-Gruppe.

[0017] Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinoliny-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

[0018] Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

[0019] Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

[0020] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl), N(Alkyl)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH)CH<sub>2</sub>, NHCO, CONH, C(=O)CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>C(=O) ist.

[0021] Des weiteren bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel OH, OC(=O)NAlkyl, OCH<sub>2</sub>COOH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, OCH=CHCOOH, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)Alkyl, SH, SC(=O)Alkyl.

[0022] Weiter bevorzugt ist U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe; besonders bevorzugt ein Stickstoffatom.

[0023] Wiederum bevorzugt ist R<sup>3</sup> eine Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

[0024] Weiter bevorzugt ist R<sup>5</sup> eine Heteroaralkylgruppe.

[0025] Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzep-

tablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0026] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

[0027] Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morphin oder Arginin Salze. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

[0028] Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

[0029] Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, an-

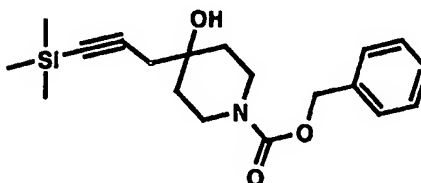
organischen oder organischen Arzneimittelträger-substanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

[0030] Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

[0031] Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

Beispiel: 4-[3-(6-Methoxychinoliny-4-yl)-propyl]-1-[2-thiophen-2-ylsulfanyl]ethyl]piperidin-4-ol

4-Hydroxy-4-(3-trimethylsilylprop-2-ynyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester



[0032] Zu einer Lösung von 1-Trimethylsilyl-1-propin (1.85 mL, 12.5 mmol) und Tetramethylethylendiamin (TMEDA) (1.9 mL, 12.5 mmol) in Diethylether (37 mL) wurde by  $-5^{\circ}\text{C}$  n-Butyllithium (7.8 mL, 1.6 M in hexane, 12.5 mmol) zugegeben. Nachdem die Lö-

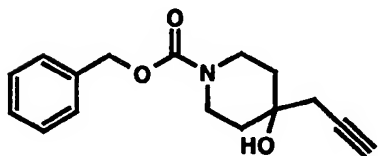
sung 20 min gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung auf  $-60^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-carbonsäure benzylester (2.33 g, 10 mmol) in Diethylether (10 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 3h auf Raumtemperatur aufgetaut und 10%  $\text{NaHSO}_4$  (40 mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt. Ausbeute: 1.01 g (2.92 mmol, 29%)

MS (EI) m/z 346  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 0.20 (s, 9H); 1.50–1.73 (m, 4H); 1.83 (br s, OH, 1H); 2.43 (s, 2H); 3.27 (br t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2H); 3.98 (br d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 2H); 5.16 (d, 2H); 7.31–7.43 (m, 5H).

4-Oxo-piperidine-1-carbonsäure benzylester: Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 1084–1087.

4-Hydroxy-4-prop-2-ynyl-piperidine-1-carbonsäure benzylester

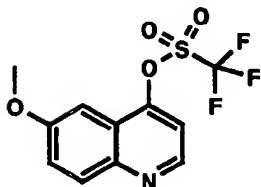


[0033] Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-(3-trimethylsilanyl-prop-2-ynyl)-piperidine-1-carbonsäure benzylester (1 g, 2.92 mmol) in Methanol (15 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5 g, 3.61 mmol) zugegeben und 3h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 20 mL Dichlormethan (DCM) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden einrotiert und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2/1 bis 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.7 g (2.56 mmol, 88%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 1.56–1.79 (m, 4H); 1.84 (br s, OH, 1H); 2.14 (t,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H); 2.39 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 2H); 3.25 (br t,  $J = 12\text{ Hz}$ , 2H); 3.96 (m, 2H); 5.14 (d, 2H); 7.30–7.41 (m, 5H).

Trifluormethanesulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester:



[0034] Zu einer eiskühlten Lösung von 6-Methoxychinolin-4-ol (0.525 g, 3 mmol) in 30 mL DCM wurden portionsweise 2,6-Lutidin (0.5 mL, 4.3 mmol), 4-Di-

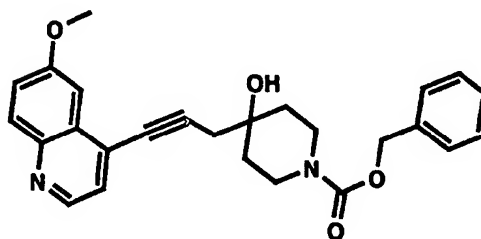
methaminopyridin (0.08 g, 0.7 mmol) und Trifluormethanesulfonsäureanhydrid (0.62 mL, 3.66 mmol) zugegeben und die Mischung 2h bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurden 15 mL Wasser zugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 30 mL DCM extrahiert, die beiden organischen Phasen vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.526 g (1.71 mmol, 57%)

MS (EI) m/z 308  $[\text{M} + \text{H}]^+$

6-Methoxychinolin-4-ol: Org.Synth. (Coll. Vol. III), 1955, 272

4-Hydroxy-4-[3-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäure benzylester:

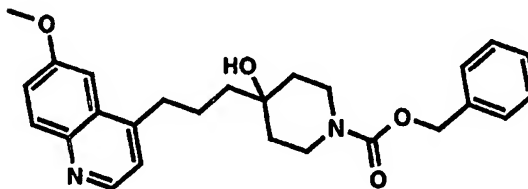


[0035] Zu einer Lösung von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.1108, 0.157 mmol) und CuI (0.0658, 0.34 mmol) wurde unter Rühren eine entgaste Lösung von Trifluormethanesulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.810 g, 2.61 mmol), 4-Hydroxy-4-prop-2-ynyl-piperidin-1-carbonsäure benzylester (0.7 g, 2.61 mmol) und Pyrrolidin (0.43 mL, 5.2 mmol) in 12 mL DMF gegeben. Die Mischung wurde 1h gerührt. Anschließend wurde eine 10%ige wässrige  $\text{NaHSO}_4$  Lösung (20 mL) zugegeben und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 mL EtOAc extrahiert, die organischen Phasen vereint, mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 bis 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.345 g (0.8 mmol, 31%)

MS (EI) m/z 431  $[\text{M} + \text{H}]^+$

4-Hydroxy-4-[3-(6-Methoxychinolinyl-4-yl)propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



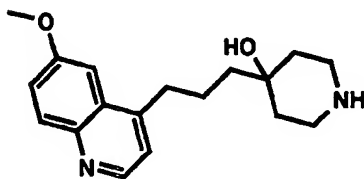
[0036] Eine Mischung aus 4-Hydroxy-4-[3-(6-methoxychinolinyl-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.345 g, 0.80 mmol) und Platino-

xid (0.100 g, 0.44 mmol) in Ethanol (6 mL) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre eine Stunde gerührt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch einrotiert und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (ETOAC) gereinigt.

Ausbeute: 0.2 g (0.46 mmol, 58%)

MS (EI) m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>

4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)-propyl]piperidin-4-ol:

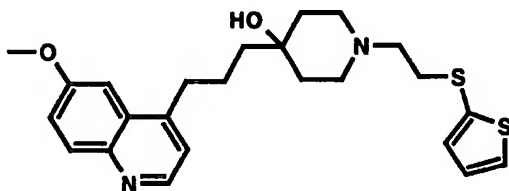


[0037] Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.2 g, 0.46 mmol) in 8 mL Ethanol wurden 0.2g 10% Pd-C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre eine Stunde gerührt, anschliessend filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 0.118 g (0.39 mmol, 85%)

MS (EI) m/z 301 [M + H]<sup>+</sup>

4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-thiophen-2-ylsulfanyl]ethyl]piperidin-4-ol:



[0038] Zu einer Lösung von 4-[3-(6-Methoxychinolin-4-yl)-propyl]-piperidin-4-ol (0.118 g, 0.39 mmol) in 2 mL DMF wurden Kaliumcarbonat (0.15 g, 1.1 mmol) und 2-(2-Brom-ethylsulfanyl)thiophen (0.150 g, 0.67 mmol) zugegeben und 40 min auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung einrotiert und der Rückstand mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und 10 mL DCM ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 9/1) gereinigt.

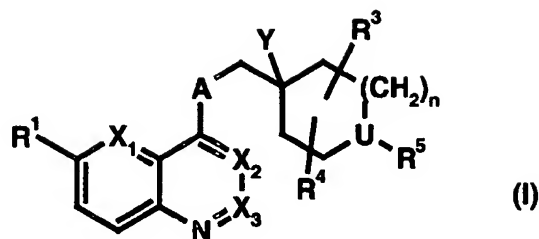
Ausbeute: 0.105 g (0.237 mmol, 61%)

MS (EI) m/z 443 [M + H]<sup>+</sup>

2-(2-bromo-ethylsulfanyl)-thiophene: Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 1975, 11, 299.

## Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

n gleich 0, 1 oder 2,

U ein Stickstoffatom oder eine CR<sup>6</sup>-Gruppe ist, eine der Gruppen X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>2</sup> ist und die anderen CH-Gruppen sind,

Y eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R<sup>1</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R<sup>2</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

oder R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> zusammen Teil eines 3 bis 7 gliedrigen Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrests sind,

R<sup>5</sup> ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Azido- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl), N(Alkyl)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH)CH<sub>2</sub>, NHCO, CONH, C(=O)CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>C(=O) ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei Y eine Gruppe der Formel OH, OC(=O)NHAkyl, OCH<sub>2</sub>COOH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, OCH=CHCOOH, OC(=O)NH<sub>2</sub>, OC(=O)Alkyl, SH, SC(=O)Alkyl ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sup>3</sup> eine Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R<sup>5</sup> eine Heteroaralkylgruppe ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 5 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.

7. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen





(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 56 405 A1 2004.06.17

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 56 405.1  
(22) Anmeldetag: 02.12.2002  
(43) Offenlegungstag: 17.06.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 471/04  
C07D 221/04, C07D 487/04, A61P 31/00

(71) Anmelder:  
Morphochem Aktiengesellschaft für  
kombinatorische Chemie, 81379 München, DE

(74) Vertreter:  
Boeters & Lieck, 81541 München

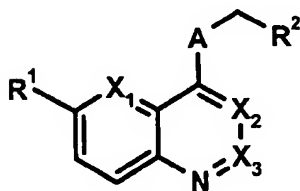
(72) Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Neue Verbindungen, die Topoisomerase IV inhibieren

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung beschreibt chemische Verbindungen der Formel (I), welche die bakterielle Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.



## Beschreibung

[0001] In vielen Ländern der Welt hat die Resistenz gegenüber den derzeit gebräuchlichen Antibiotika in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen und zum Teil bedrohliche Ausmasse angenommen. Das Hauptproblem dabei ist, dass diese Erreger nicht nur eine, sondern in der Regel mehrfache Resistenzen tragen. Dies gilt insbesondere für einige Gram-positive Erregergruppen, wie Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken (S. Ewig et al.; Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant erworbener Atemwegsinfektionen; Chemother. J. 2002, 11, 12–26; F. Tenover; Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview; Clin. Infect. Dis. 2001 Sep 15, 33 Suppl. 3, 108–115).

[0002] Eine lange befürchtete Entwicklung ist kürzlich eingetreten: In den USA wurde der erste Stamm von *Staphylococcus aureus* beschrieben, welcher nicht nur Methicillin-resistent, sondern auch gegen Vancomycin hochresistent ist (Centers for Disease Control and Prevention; *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States, 2002; MMWR 2002, 51, 565–567).

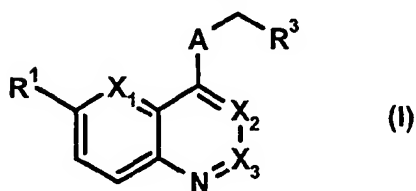
[0003] Neben hygienischen Massnahmen in Krankenhäusern sind daher auch verstärkt Anstrengungen erforderlich, neue Antibiotika zu finden, die möglichst eine neue Struktur und einen neuen Wirkungsmechanismus besitzen, um gegen diese Problemkeime wirksam zu sein.

[0004] Die Prozesse der DNA-Replikation und DNA-Transkription bieten interessante Möglichkeiten, mit essentiellen bakteriellen Prozessen zu interferieren. So ist bekannt, dass die heute gebräuchlichen Fluorchinolone ausserordentlich wirksam sind und auch eine sehr gute bakterizide Wirkung aufweisen. Im allgemeinen hemmen diese Verbindungen das bakterielle Enzym DNA-Gyrase, welches essentielle Funktionen bei der Transkription, der Zellteilung oder der Zellvermehrung ausübt (K. Drlica; Mechanism of fluoroquinolone action; Curr. Opin. Microbiol. 1999, 2, 504–508). Es wurde aber auch beschrieben, dass gewisse Vertreter dieser Substanzgruppe ein weiteres Enzym hemmen, dem eine unentbehrliche Funktion bei der DNA-Replikation zukommt, die Topoisomerase IV (A. B. Khodursky et al.; Topoisomerase IV is a target of quinolones in *Escherichia coli*; Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, 11801–11805; E. Pestova et al.; Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones; Antimicrob. Agents. Chemother. 1999, 43, 2000–2004; E. Varon et al.; ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*; Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 43, 302–306). Dies ist ein nur in Bakterien vorkommendes Enzym, welches zumindest eine Reaktion ausführt, welche von der DNA-Gyrase nicht erfüllt werden kann, nämlich die Dekatenierung von DNA-Strängen.

[0005] Die bakterielle Topoisomerase IV ist demnach ein attraktives Zielenzym für neue antibakterielle Wirkstoffe. Da die menschliche Zelle keine homologe Topoisomerase besitzt, ist eine hohe Selektivität prinzipiell möglich. Wie die DNA-Gyrase besteht die Topoisomerase IV aus zwei Untereinheiten, A und B, codiert von den Genen *parC* und *parE*. Weder für *parC* noch für *parE* sind bisher selektive Hemmstoffe bekannt.

[0006] Die vorliegende Anmeldung beschreibt neuartige chemische Verbindungen, welche die bakterielle Topoisomerase IV mit hoher Selektivität hemmen und eine hohe antibakterielle Aktivität, vor allem gegen resistente Gram-positive Bakterien, besitzen.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



wobei

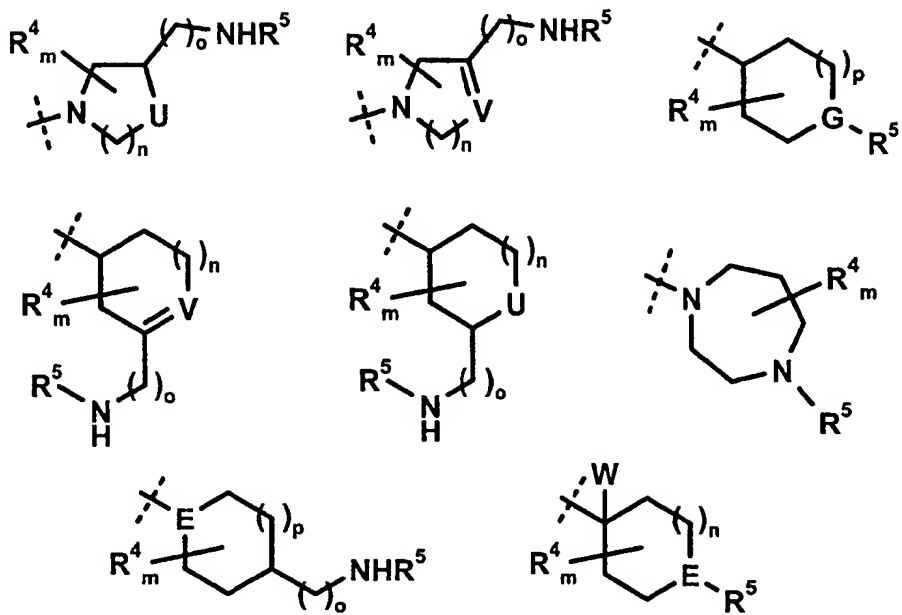
A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

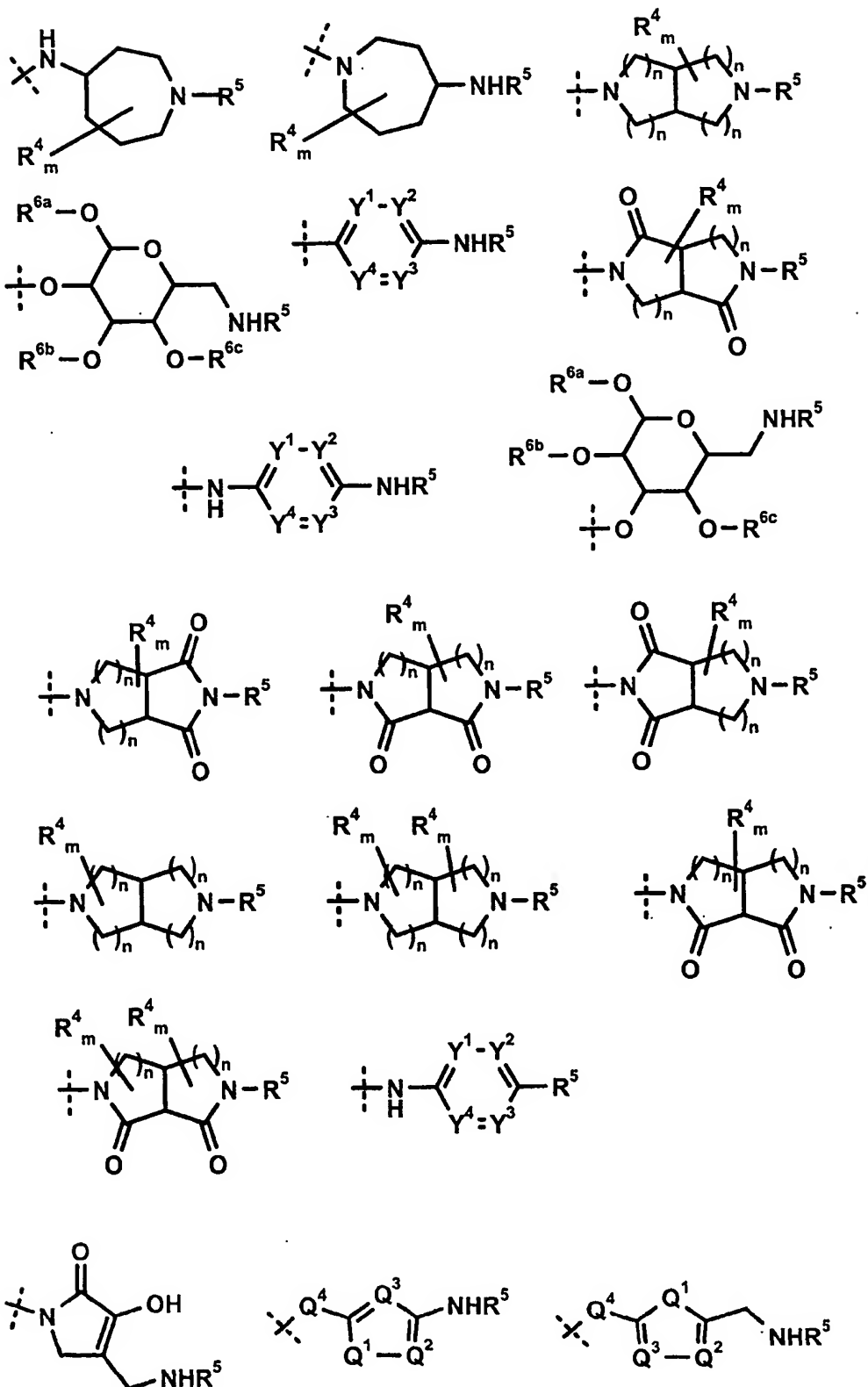
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR<sup>2</sup> sind,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyl- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

R<sup>3</sup> aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:





die Reste  $R^4$  unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, wobei jedes, z.B. 0, 1, 2 oder 3 Wasserstoffatome des Ringsystems, an das A gebunden ist, durch  $R^4$  ersetzt sein kann (auch die Wasserstoffatome der Gruppen

U, V, G und/oder E) und/oder zwei der Reste  $R^4$  zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

$R^5$  ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  und  $R^{6c}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind,

E ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

U ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $C=O$ ,  $C=CH_2$ ,  $C=CHR^4$ ,  $C=C(R^4)_2$ ,  $SO_2$ ,  $SO$ ,  $CH_2$  oder  $NH$  ist,

V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

W eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkoxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

$Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$  und  $Y^4$  unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine  $CR^4$ -Gruppe sind,

$Q^1$  und  $Q^4$  unabhängig voneinander ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH-Gruppe sind,

$Q^2$  und  $Q^3$  unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine  $CR^4$ -Gruppe sind,

G ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist,

m gleich 0, 1, 2, 3, oder 4 ist,

o gleich 0 oder 1 ist und

p gleich 0, 1, 2 oder 3 ist, wobei p = 1 und gleichzeitig G = N nur für den Fall zugelassen ist, dass  $R^4$  = O-Alkyl oder  $R^4$  = S-Alkyl ist;

und wobei p = 1 und gleichzeitig o = 0 nur für den Fall zugelassen ist, dass  $R^4$  = O-Alkyl oder  $R^4$  = S-Alkyl ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

[0008] Der Ausdruck Alkyl bzw. Alk- bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

[0009] Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Vorzugsweise weisen derartige Gruppen 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt 1 Doppel- bzw. Dreifachverbindungen auf.

[0010] Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy-carbonyloxy.

[0011] Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe. Vorzugsweise weist die Cycloalkylgruppe 0, 1, 2 oder 3 Doppelbindungen auf.

[0012] Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome bzw. Ring-CH oder Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

[0013] Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

[0014] Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylcycloalkyl, Alkenylcycloalkyl, Alkynylcycloalkyl, Alkylheterocycloalkyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkynylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkenylcycloalkyl, Heteroalkynylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl, Heteroalkenylheterocycloalkyl, Heteroalkynylheterocycloalkyl, wobei die zyklischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

[0015] Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 5 oder 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Ring-Kohlenstoffatomen enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

[0016] Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2

oder 3) Kohlenstoffatome, insbesondere Ring-Kohlenwasserstoffatome, Ring-CH oder Ring-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinoliny-Gruppe.

[0017] Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Beispiele sind Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkynyl-, Arylheteroalkyl-, Arylheteroalkenyl-, Arylheteroalkynyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylheteroalkenyl-, Heteroarylheteroalkynyl-, Arylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Arylcycloalkynyl-, Heteroarylcycloalkynyl-, Arylheteroalkenyl-, Heteroarylheteroalkenyl-, Arylheteroalkynyl-, Heteroarylheteroalkynyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl- und Heteroarylalkynyl-Gruppen, wobei die zyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Weitere Beispiele sind z.B. die Tetrahydroisochinoliny-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2b][1,4]thiazin-6-ylmethyl-, 2,3-Dihydrobenzo-[1,4]-dioxin-6-ylmethyl- oder Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl oder thiophen-2-ylsulfanylmethyl-Gruppe.

[0018] Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroalkylarylalkyl-Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

[0019] Verbindungen der Formel (2) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

[0020] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl), N(Alkyl)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH), CH(OH)CH<sub>2</sub>, NHCO, CONH, C(=O)CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>C(=O) ist.

[0021] Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei eine der Gruppen X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>2</sup> ist und die anderen CH-Gruppen sind.

[0022] Besonders bevorzugt ist R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxygruppe, wobei ein, zwei oder mehrere, vorzugsweise ein Wasserstoffatom durch Fluoratome ersetzt sein kann.

[0023] Weiter bevorzugt ist U ein Stickstoff-, ein Sauerstoff-, ein Schwefelatom oder eine Methylengruppe.

[0024] Weiter bevorzugt ist X<sup>2</sup> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH.

[0025] Weiter bevorzugt ist X<sup>1</sup> und X<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel CH. Wiederum bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine Heteroalkylgruppe.

[0026] Des weiteren bevorzugt ist n gleich 0 oder 1.

[0027] Wiederum bevorzugt ist R<sup>4</sup> eine Alkyl-, Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

[0028] Weiter bevorzugt ist R<sup>5</sup> eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe.

[0029] Wiederum bevorzugt ist R<sup>5</sup> eine Gruppe der Formel COR<sup>7</sup>, COOR<sup>7</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, wobei R<sup>7</sup> eine Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

[0030] Weiter bevorzugt ist m gleich 0, 1 oder 2.

[0031] Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0032] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

[0033] Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Weitere Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Alkali- oder Erdalkalisalze wie z. B. Natrium, Kalium, Lithium, Calcium oder Magnesium Salze, Ammoniumsalze oder Salze von organischen Basen wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Triethylamin, Piperidin, Ethylendiamin, Lysin, Cholinhydroxid, Meglumin, Morpholin oder Arginin Salze. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

[0034] Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, enthalten eine Verbindung der Formel (I) und mindestens eine pharmakologisch akzeptable Schutzgruppe, die in an sich bekannter Weise

unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

[0035] Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatine-Kapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

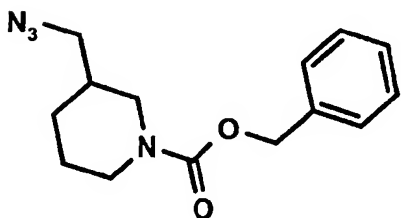
[0036] Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe beinhalten.

[0037] Zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Bakterien- und/oder Pilzinfektionen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 10 mg bis 4000 mg pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 50 bis 3000 mg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen. Die tägliche Dosis kann als einfache Gabe oder in mehrfachen Gaben verabreicht werden. Eine typische Einzeldosis beinhaltet etwa 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1 g oder 2 g des Wirkstoffs.

## BEISPIELE

Beispiel 1: 2-(3-([(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl)piperidin-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol.

3-Azidomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



[0038] Zu einer Lösung von 3-Hydroxymethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (5g, 20.05mmol) in Dichlormethan (100mL) wurden bei 0°C Triethylamin (5.6mL, 40.1mmol) und anschließend Methansulfonylchlorid (2mL, 25.7mmol) gegeben. Nachdem die Lösung 20 min gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung auf -60°C gekühlt und eine Lösung von 4-Oxopiperidin-1-carbonsäurebenzylester (2.33g, 10mmol) in Diethylether (10mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt und Wasser (40mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Das erstandene Öl wurde in DMF (45 mL) gelöst und mit Natriumazid (2.6g, 40mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 80°C weitergerührt dann mit Wasser (100mL) und Essigester (200mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde

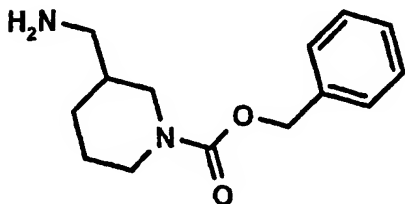
mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 6.1 g (18.6 mmol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.28 (m, 1H); 1.51 (m, 1H); 1.60–1.87 (m, 3H); 2.74 br s, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.23 (br d, J = 4.5Hz, 2H); 3.98 (td, J = 4.1, 13.2Hz, 1H); 4.06 (br s, 1H); 5.15 (s, 2H); 7.28–7.38 (m, 5H).

[0039] 3-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester wurde bereits in Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 1990p. 9–12 beschrieben.

3-Aminomethyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

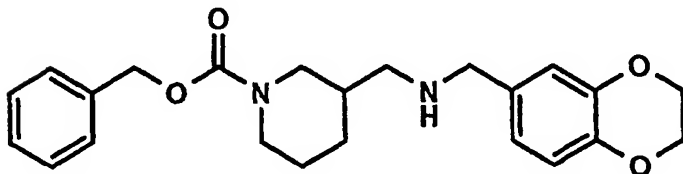


[0040] Zu einer Lösung von 3-Azidomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (6.1g, 18.6mmol) in THF (37mL) und Wasser (5mL) wurde Triphenylphosphin (8g, 30mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand in 3N HCl (200mL) and Ether (200mL) aufgenommen. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Essigester extrahiert. Festes Natriumhydroxid (16g, 640mmol) wurde sorgfältig zugegeben bis sich ein Öl abscheidet. Das Gemisch wurde mit Essigester verdünnt, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 2.81 g, 11.3mmol

MS (EI) m/z 249 [M+H]<sup>+</sup>

3-[[[2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-methyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

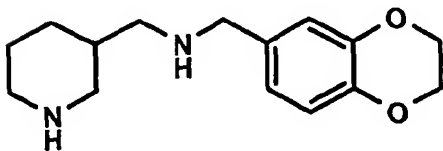


[0041] Zu einer Lösung von 3-Aminomethylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.5g, 6mmol), in Dichloroethan (37mL) und THF (4mL) wurden 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (0.9848, 6mmol) und Natriumtriacetoxymethylborohydrid (1.7g, 8mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20mL) zugegeben. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann MeOH/EtOAc 1/9) gereinigt.

Ausbeute: 1.7g, 4.28mmol (Öl)

MS (EI) m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-yl-methylamin:



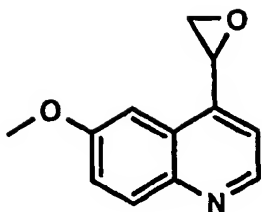
[0042] Zu einer Lösung 3-[[[2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]methyl]piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.98g, 2.47mmol) in EtOH (10mL) und AcOEt (10 mL) wurde 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (0.23g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

Ausbeute: 0.64g, 2.43mmol

MS (EI) m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>



## 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin:



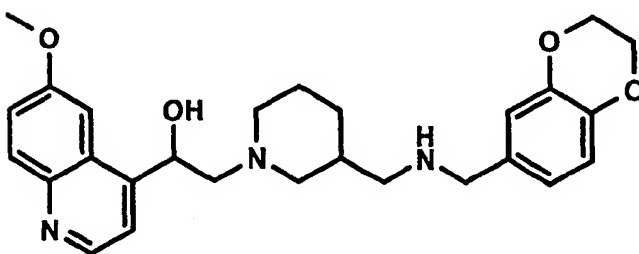
[0043] Zu einer Lösung von 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (0.85g, 4.54mmol) in Acetonitril (13.5mL) und Wasser (6 Tropfen) wurden Trimethylsulfoniumjodid (0.954g, 4.67mmol) und Kaliumhydroxid Pulver (1.8 g, 32mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde während einer Stunde auf 60°C erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und Benzol (40mL) zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.904g, 4.5mmol

MS (EI) m/z 202  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0044] 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd wurde nach Eur. J. Med: Chem. Chim. Ther. 2000 (35) p-707-714 hergestellt.

2-(3-[[2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl]amino]-methyl)-piperidin-1-yl)-1(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



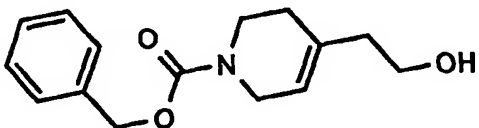
[0045] Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.161g, 0.8mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-piperidin-3-ylmethylamin (0.210g, 0.8mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.240g, 0.51mmol (Oel)

MS (EI) m/z 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 2: anti-6-Methoxy-4-(3-{3-methoxy-1-[2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-propyl)-chinolin.

4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester:



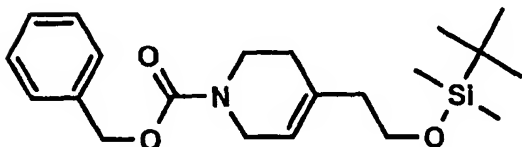
[0046] Zu einer Lösung von Ethyl-1-carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-acetat (4g, 13.1mmol) in THF (100mL) wurde bei Raumtemperatur Lithiumborhydrid (1.71g, 79.1mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 3N HCl (2ml) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (10mL) und Essigester (30mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1-2 dann 1-4) gereinigt.

Ausbeute: 3.2g, (12.2mmol)

MS (EI) m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

[0047] Ethyl-1-carboxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-acetat wurde nach Chem. Pharm. Bull. 1982, p 1067 hergestellt.

4-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester:



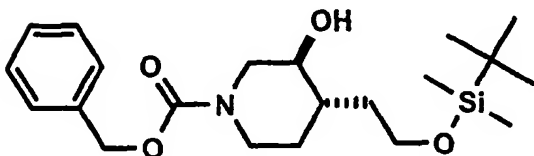
[0048] Zu einer Lösung von 4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester (3.2g, 12.2mmol) in Dichlormethan (50mL) wurden bei Raumtemperatur 4-DMAP (2.98g, 24.4mmol) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (2.02g, 13.4mmol) zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wurde die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 6-1) gereinigt.

Ausbeute: 4.6g, (12.1mmol)

$\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 0.05 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 2.11 (m, 2H); 2.22 (br t, J = 6.3Hz, 2H); 3.56 (t, J = 5.6Hz, 2H); 3.68 (t, J = 6.6Hz, 2H); 3.94 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.3 (m, 1H); 7.31–7.37 (m, 5H).

MS (EI) m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>

anti-4-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-3-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



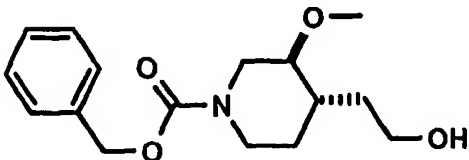
[0049] Zu einer Lösung von 4-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester (4.2g, 11.18mmol) in THF (62mL) wurde bei Raumtemperatur 9-BBN (2.7g, 44mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 24 Stunden bei 60°C gerührt hatte, wurde auf 0°C gekühlt und nacheinander Ethanol (6mL), 3N NaOH (35mL) und 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35mL) langsam zugetropft und während einer Stunde kräftig gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) und 10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (40mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4-1) gereinigt.

Ausbeute: 2.9g, (7.36mmol)

$\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 0.10 (s, 6H); 0.91 (s, 9H); 1.4–1.64 (m, 5H); 2.46 (br t, J = 7Hz, 1H); 2.62 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.81 (dt, J = 6.4; 4.1Hz, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 4.88 (br s, 1H); 5.13 (s, 2H); 7.31–7.37 (m, 5H).

MS (EI) m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>

anti-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



[0050] Zu einer eisgekühlten Lösung von anti-4-[2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (2.4g, 6.1mmol) in THF (60mL) wurde Natriumhydrid (0.27g, 6.7mmol, 60% Dispersion in Öl) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten gerührt hatte, wurde Methyljodid (0.49mL, 7.93mmol) zugetropft. Nach 3 Stunden Rühren, wurde die Reaktionsmischung mit 10% NaHSO<sub>4</sub> (50ml) und Essigester (50mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in THF (50 ml) gelöst

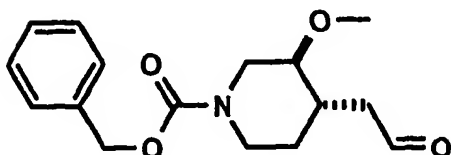
und mit Trifluoressigsäure (4ml) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren, wurde die Reaktionsmischung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.18g, (4.02mmol)

$\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.23 (m, 1H); 1.50 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.05 (br s, 1H); 2.53 (br s, 1H); 2.76–2.85 (m, 2H); 3.43 (s, 3H); 3.59–3.76 (m, 2H); 4.12 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 5.13 (s, 2H); 7.31–7.35 (m, 5H).

MS (EI) m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>

anti-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäureester:

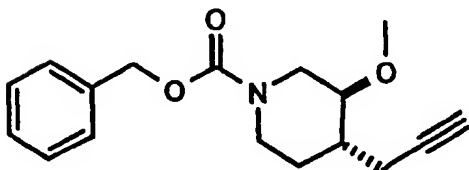


[0051] Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.78mL, 8.94mmol) in Dichlormethan (7mL) wurde bei –78°C eine Lösung von DMSO (0.91mL, 12.8mmol) in Dichlormethan (6mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten um –78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von anti-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.18g, 4.02mmol) in Dichlormethan (5mL) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung eine Stunde um –78°C weitergerührt hatte, wurde eine Lösung von TEA (5.5mL) in Dichlormethan (6mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) verdünnt, mit 10% NaHSO<sub>4</sub> (50mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.17g, (4.02mmol)

MS (EI) m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>

anti-3-Methoxy-4-prop-2-ynylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:



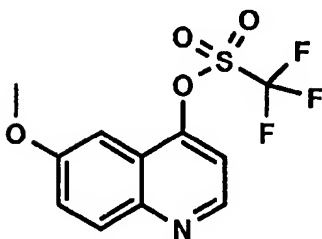
[0052] Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (3.16g, 12.06mmol) und anti-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.17g, 4.02mmol) in Dichlormethan (20mL) wurde bei –20°C eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (2.0g, 6.03mmol) in Dichlormethan (10mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten um Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester und n-Hexan (1:1) verdünnt, über Celite filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 1.6g. Dieses Material wurde in THF gelöst (22mL) und bei –78°C mit n-BuLi (3.8mL, 8.74mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei –78°C gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10% NaHSO<sub>4</sub> (20mL) zugegeben.

[0053] Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30mL Essigester extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.330g, (1.17mmol)

MS (EI) m/z 288 [M+H]<sup>+</sup>

Trifluoromethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester:

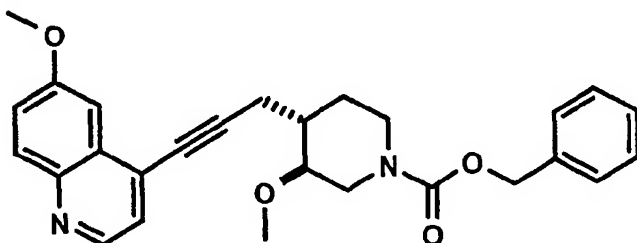


[0054] Zu einer eisgekühlten Lösung von 6-Methoxychinolin-4-ol (0.525g, 3mmol) in Dichlormethan (30mL) wurden 2,6-Lutidin (0.5mL, 4.3mmol), 4-Dimethylaminopyridin (0.08g, 0.7mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.62mL, 3.66mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden gerührt hatte, wurde Wasser (15ml) zutropft. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.526g, (1.71mmol)

MS (EI) m/z 308  $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

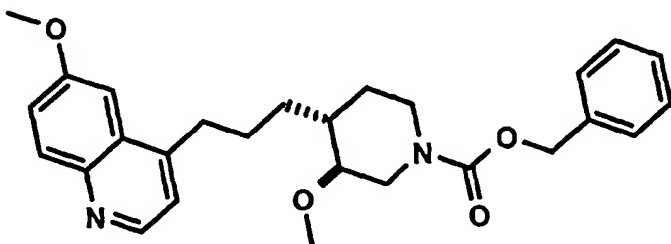


[0055] Zu einem Gemisch von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.06g, 0.085mmol) und CuI (0.03g, 0.157mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethansulfonsäure 6-Methoxychinolin-4-ylester (0.35g, 1.14mmol) und anti-3-Methoxy-4-prop-2-ynyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 1.17mmol) in DMF (3mL) und TEA (5mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 dann 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.32g, (0.72mmol)

MS (EI) m/z 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



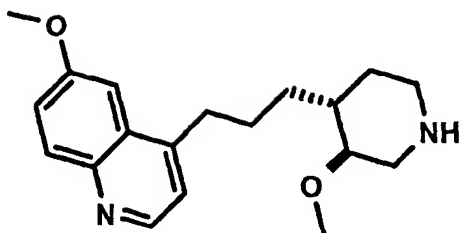
[0056] Zu einer Lösung von anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 0.72mmol) in EtOH (10mL) und Essigester (4ml) wurde Platinoxid (0.19g, 12.8mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.27g, (0.60mmol)

$\delta$  H ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 1.15–1.30 (m, 2H); 1.36 (m, 1H); 1.65–1.93 (m, 4H); 2.56 (br s, 1H); 2.78 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 4.00 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 5.12 (s, 2H); 7.20–7.25 (m, 2H); 7.31–7.38 (m, 6H); 8.04 (d,  $J = 0.9.2$  Hz, 1H); 9.67 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H).

MS (EI) m/z 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$

anti-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)propyl]-chinolin:

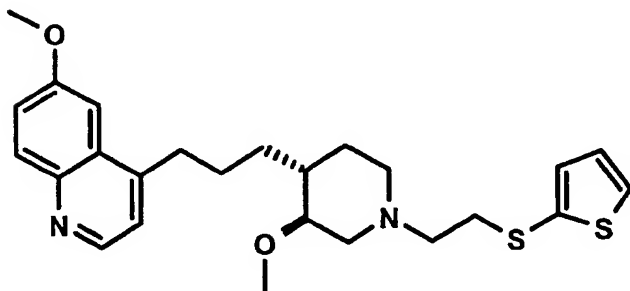


[0057] Zu einer Lösung von anti-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.27g, 0.6mmol) in AcOEt (10mL) wurde 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (0.190g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.13g, (0.413mmol)

MS (EI) m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>

anti-6-Methoxy-4-(3-{3-methoxy-1-[2-(thiophen-2-yl-sulfanyl)ethyl]piperidin-4-yl}propyl)chinolin:



[0058] Zu einer Lösung von anti-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)-propyl]-chinolin (0.130g, 0.413mmol) in DMF (3mL) wurden Kaliumcarbonat (0.160g, 1.157mmol) und 2-(2-Bromethylsulfanyl)thiophen (0.130g, 0.58mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten bei 60°C gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester dann Essigester/MeOH 9/1 gereinigt.

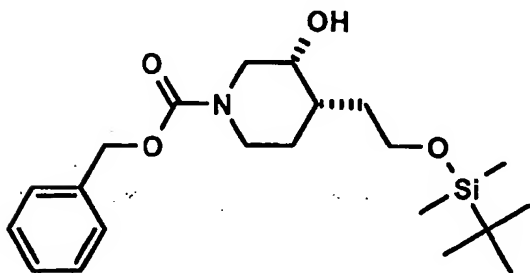
Ausbeute: 0.098g, (0.214mmol)

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.28 (m, 2H); 1.72–2.00 (m, 7H); 2.67 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.89–3.04 (m, 5H); 3.17 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 6.96 (dd, J = 3.5; 5.3Hz, 1H); 7.12 (dd, J = 1.5; 3.5Hz, 1H); 7.19 (d, J = 4.4Hz, 1H); 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.99 (d, J = 9.2Hz, 1H); 8.65 (d, J = 4.4Hz, 1H).

MS (EI) m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>

[0059] 2-(2-Bromo-ethylsulfanyl)-thiophen wurde nach Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 1975 (11) p. 299 hergestellt.

Beispiel 3: syn-4-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-3-hydroxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester.



[0060] Zu einer eisgekühlten Lösung anti-4-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (5.4g, 13.7mmol) in THF (110mL) wurden nacheinander Triphenylphosphin (7.2g, 27.4mmol), 4-Nitrobenzoesäure (4.6g, 27.4mmol) und Diethylazodicarboxylat (4.3mL, 27.4mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde zweimal mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan 1/4 gereinigt. Der Rückstand wurde in

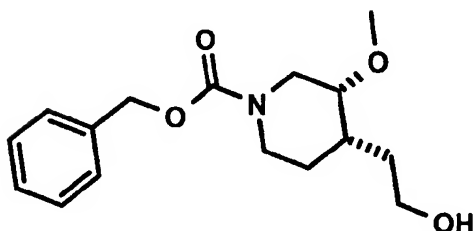
McOH (50ml) verdünnt und mit Kaliumcarbonat (0.8g, 5.78mmol) versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester (100ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/4 dann 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.67g, (4.24mmol)

$\delta$  H ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 0.07 (s, 6H); 0.90 (s, 9H); 1.43 (m, 1H); 1.50–1.80 (m, 5H); 2.83 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.65–3.75 (m, 2H); 3.83 (br s, 1H); 4.04–4.12 (m, 2H); 5.12 (s, 2H); 7.31–7.37 (m, 5H).

MS (EI) m/z 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

syn-4-(2-Hydroxy-ethyl)-3-methoxy-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:



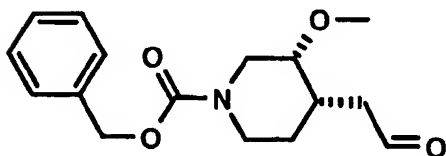
[0061] Zu einer eisgekühlten Lösung von syn-4-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)ethyl]-3-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (1.67g, 4.24mmol) in THF (22mL) wurde Natriumhydrid (0.190g, 4.75mmol, 60% Dispersion in Ö1) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten gerührt hatte, wurde Methyljodid (0.35mL, 5.66mmol) zugetropft. Nach 7 Stunden Rühren, wurde die Reaktionsmischung mit 10%  $\text{NaHSO}_4$  (50ml) und Essigester (50mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in THF (50ml) gelöst und mit Trifluoressigsäure (10ml) versetzt. Nach 1 Stunde rühren, wurde die Reaktionsmischung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.57g, (1.94mmol)

$\delta$  H ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 1.45 (m, 1H); 1.58–1.80 (m, 5H); 2.88 (m, 2H); 3.23–3.41 (m, 4H); 3.71 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 5.15 (dd,  $J = 12.5$ ; 21Hz, ABq, 2H); 7.31–7.37 (m, 5H).

MS (EI) m/z 294  $[\text{M}+\text{H}]^+$

syn-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

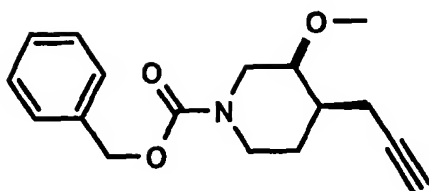


[0062] Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.38mL, 4.35mmol) in Dichlormethan (3.5mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  eine Lösung von DMSO 0.43mL, 6.04mmol) in Dichlormethan (3mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 15 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt hatte, wurde eine Lösung von syn-4-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.57g, 1.94mmol) in Dichlormethan (3mL) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung eine Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  weitergerührt hatte, wurde eine Lösung von TEA (2.6mL) in Dichlormethan (4mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (100mL) verdünnt, mit 10%  $\text{NaHSO}_4$  (50mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.56g, (1.94mmol)

MS (EI) m/z 292  $[\text{M}+\text{H}]^+$

syn-3-Methoxy-4-prop-2-ynylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester:

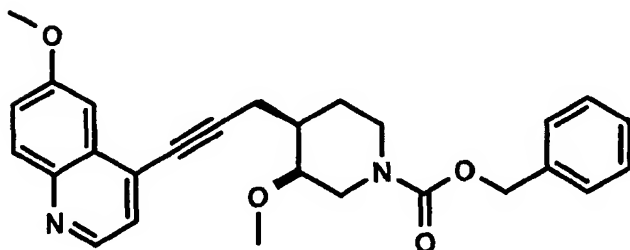


[0063] Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (1.58g, 6.03mmol) und syn-3-Methoxy-4-(2-oxoethyl)piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.56g, 1.94mmol) in Dichlormethan (10mL) wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (1.0g, 3.02mmol) in Dichlormethan (5mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester] n-Hexan (1/1) verdünnt, über Celite filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 1.6g. Dieses Material wurde in THF gelöst (10mL) und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit n-BuLi (1.3mL, 3.0mmol, 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10%  $\text{NaHSO}_4$  (20mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30mL Essigester extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.314g, 1.1mmol)

MS (EI) m/z 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$

syn-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)-prop-2-ynyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

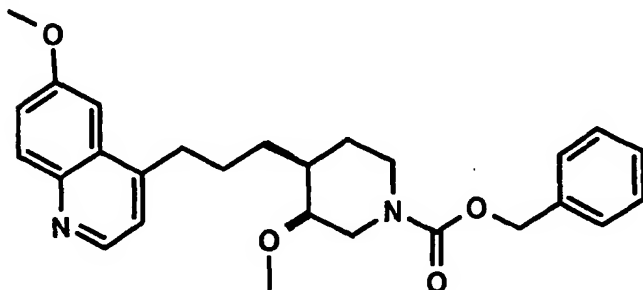


[0064] Zu einem Gemisch von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.06g, 0.085mmol) und CuI (0.03g, 0.157mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethanesulfonsäure 6-Methoxyquinolin-4-ylester (0.35g, 1.14mmol) und syn-3-Methoxy-4-prop-2-ynyl-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.33g, 1.17mmol) in DMF (3mL) und TEA (5mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1/1 dann 1/2) gereinigt.

Ausbeute: 0.35g, 0.78mmol)

MS (EI) m/z 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$

syn-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester:

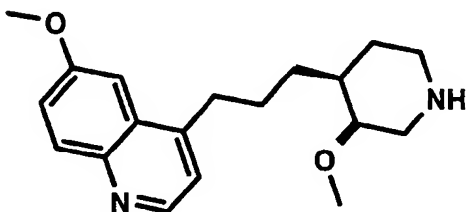


[0065] Zu einer Lösung von syn-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxyquinolin-4-yl)prop-2-ynyl]piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.35g, 0.78mmol) in EtOH (10mL) und Essigester (4mL) wurde Platinoxid (0.21g, 0.92mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.185g, (0.41mmol)

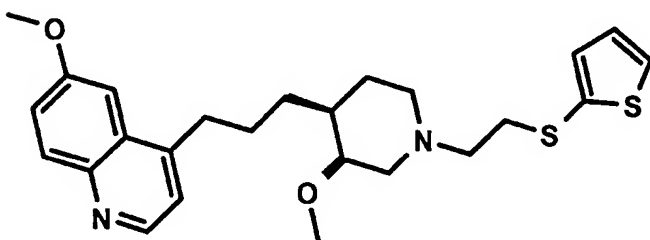
$\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.43–1.65 (m, 5H); 1.80 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.05 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 3.29 (m, 4H); 3.96 (s, 3H); 4.17 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 5.14 (dd, J = 13 ; 19.6Hz, ABq, 2H) ; 7.24 (m, 2H) ; 7.31–7.38 (m, 6H); 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 9.68 (d, J = 4.1Hz, 1H).  
MS (EI) m/z 448.9 [M+H]<sup>+</sup>

syn-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)propyl]-chinolin:



[0066] Zu einer Lösung von syn-3-Methoxy-4-[3-(6-methoxychinolin-4-yl)propyl]piperidin-1-carbonsäurebenzylester (0.185g, 0.41mmol) in AcOEt (10mL) wurde 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (0.110g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Filtrat zur Trockne einrotiert. Ausbeute: 0.14g, (0.412mmol)  
MS (EI) m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>

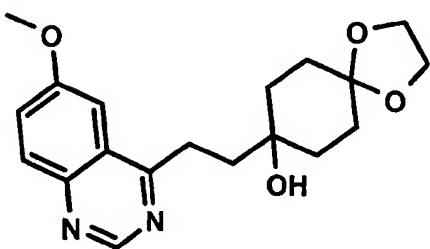
syn-6-Methoxy-4-(3-[3-methoxy-1-[2-(thiopen-2-yl-sulfanyl)-ethyl]piperidin-4-yl]propyl)chinolin:



[0067] Zu einer Lösung von syn-6-Methoxy-4-[3-(3-methoxypiperidin-4-yl)propyl]chinolin (0.128g, 0.412mmol) in DMF (3mL) wurden Kaliumcarbonat (0.160g, 1.157mmol) und 2-(2-Bromoethylsulfanyl)thiophen (0.130g, 0.58mmol) zugegeben. Nachdem die Lösung 40 Minuten um 60°C gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester dann Essigester/MeOH 9/1 gereinigt. Ausbeute: 0.110g, (0.24mmol)  
 $\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.47 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.89–3.08 (m, 5H); 3.27 (br s, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 6.96 (dd, J = 3.5; 5.3Hz, 1H); 7.12 (dd, J = 1.5; 3.5Hz, 1H); 7.19 (d, J = 4.4Hz, 1H); 7.22 (d, J = 2.7Hz, 1H); 7.34 (m, 2H); 8.02 (d, J = 9.2Hz, 1H); 8.66 (d, J = 4.4Hz, 1H).  
MS (EI) m/z 457 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 4 : 4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol.

8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol



[0068] Zu einer Lösung von 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0.96g, 2.88mmol) in EtOH (40mL) und THF (10mL) wurde Platinoxid (0.46g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde in Gegenwart von Aktivkohle (5g) gerührt und abfiltriert.



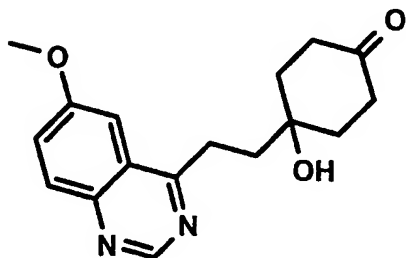
Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.623g (1.81mmol), Schaum

MS (EI) m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>

[0069] 8-(6-Methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol wurde nach J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 2000, 3382 hergestellt.

4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon:

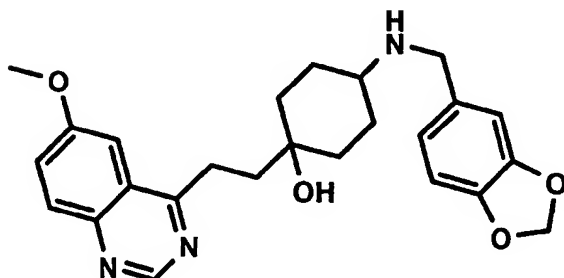


[0070] Eine Lösung von 8-([2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-ol (0.623g, 1.81mmol) in AcOH-THF-H<sub>2</sub>O (3-2-2, 10mL) wurde während 30 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Natriumbicarbonat (100mL) und Essigester (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.425g (1.41mmol) Schaum.

MS (EI) m/z 301 [M+H]<sup>+</sup>

4-[(Benzo[1.3]dioxol-5-ylmethyl)-amino]-1-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanol:



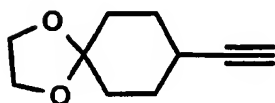
[0071] Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.068, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurden Piperonylamin (0.030mL, 0.24mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (0.088, 0.377mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO<sub>3</sub> Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9/1 dann Dichlormethan:MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.074g (0.17mmol) Schaum.

MS (EI) m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 5: Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin.

8-Ethynyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan:



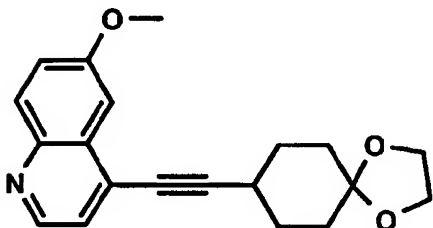
[0072] Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (19.6g, 74.6mmol) und 1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-carbaldehyd (5g, 29.37mmol) in Dichlormethan (100mL) wurde bei -30°C eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (12.4 g,

37.4mmol) in Dichlormethan (40mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 2 Stunden um Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Essigester und n-Hexan (1:3; 500ml) verdünnt, über Celite filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4/1) gereinigt. Ausbeute: 6.08g (18.6mmol). Dieses Material wurde in THF gelöst (90mL) und bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit n-BuLi (16.5mL, 38mmol 2.3N in Hexan) tropfenweise versetzt. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt hatte, wurde eine Lösung von 10%  $\text{NaHSO}_4$  (50mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50mL Essigester extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.74g (16.5mmol)

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.61 (m, 2H); 1.70–1.94 (m, 6H); 2.07 (d, J = 2.5Hz, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.96 (s, 4H).

4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxychinolin:

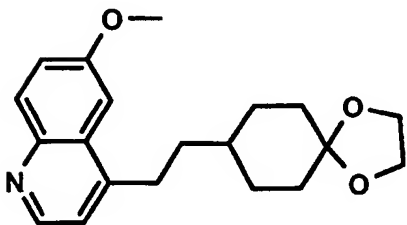


[0073] Zu einem Gemisch von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.110 g, 0.157mmol) und CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung von Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.95g, 3.1mmol) und 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-ylethynyl)-6-methoxychinolin (0.514g, 3.1mmol) in DMF (6mL) und TEA (12mL) zugegeben. Nachdem die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.83g (2.56mmol)

MS (EI) m/z 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]-6-methoxychinolin:

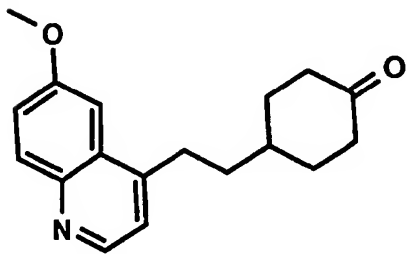


[0074] Zu einer Lösung von 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl-ethynyl)-6-methoxychinolin (0.83g, 2.53mmol) in EtOH (30mL) und Essigester (10ml) wurde Platinoxid ((0.462 g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-Methanol 9-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.77g (2.35mmol)

MS (EI) m/z 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)ethyl]-cyclohexanon:



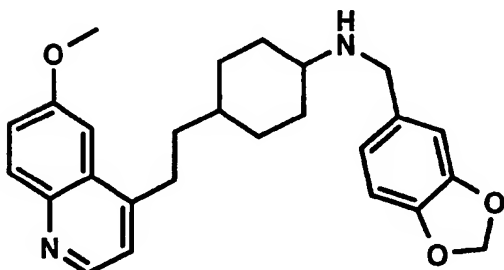
[0075] Eine Lösung von 4-[2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethyl]-6-methoxychinolin (0.77g, 2.35mmol) in

AcOH-THF-H<sub>2</sub>O (3-2-2, 10mL) wurde während 10 Stunden bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit AcOEt (100mL) verdünnt, mit NaHCO<sub>3</sub> (100mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.631g (2.23mmol)

MS (EI) m/z 284 [M+H]<sup>+</sup>

Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexyl}-amin:



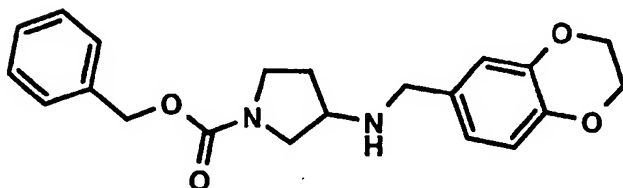
[0076] Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-cyclohexanon (0.05g, 0.176mmol) in Dichlormethan (0.5mL) wurden Piperonylamin (0.038mL, 0.3mmol) und Natriumtriacetoxymborhydrid (0.05g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer NaHCO<sub>3</sub> Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt dann AcOEt:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.069g (0.165mmol)

MS (EI) m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 6: 2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester

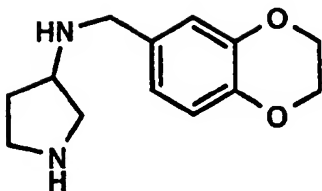


[0077] Zu einer Lösung von 3-Aminopyrrolidindihydrochlorid (3.2 g, 20.1mmol) in Wasser (100mL) und Aceton (150 mL) wurde um 0C Natriumbicarbonat (7g) und Chlorameisensäurebenzylester (2.8 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 10 Stunden gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit AcOEt (100mL) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst (30 ml) und 1,4-Benzodioxan-6-carbaldehyd (1.6 g) und nach 20 Minuten Natriumtriacetoxymborhydrid (4g) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann mit Natriumbicarbonat (80 ml) verdünnt. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt:MeOH 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 3.75g (10.1mmol)

$\delta$  H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.57 (br s, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.07 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 3.61 (m, 2H), 3.70 (s, 2H); 4.25 (s, 4H); 5.14 (s, 2H); 6.76–6.84 (m, 3H); 7.30–7.38 (m, 5H).

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl-amin:

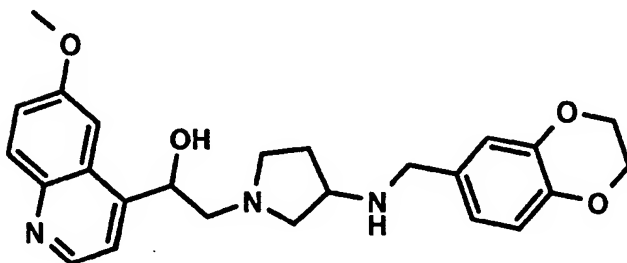


[0078] Zu einer Lösung 3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)amino]pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester (3.75g, 10.1mmol) in EtOH (20mL) und AcOEt (20 mL) wurde 20% Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle (1g) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 2.15g (9.2mmol)

MS (EI) m/z 235 [M+H]<sup>+</sup>

2-{3-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol:



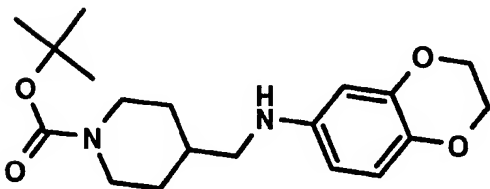
[0079] Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (0.201g, 1mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ylamin (0.234g, 1mmol) in Ethanol (2mL) wurde während 16 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc dann EtOAc-MeOH 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.208g (0.477mmol)

MS (EI) m/z 436.5 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 7: 2-{4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-amino)methyl]piperidin-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol.

4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



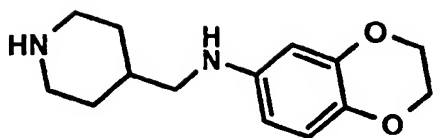
[0080] Zu einer Lösung von 4-Methansulfonyloxymethylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1.26g, 4.3 mmol) in Acetonitril (15 ml) wurden Natriumbicarbonat (1g, 12mmol) und 1,4-Benzodioxan-6-amin (1g, 6.61mmol) in Acetonitril (2mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei 80°C gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit AcOEt (100ml) verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (AcOEt:n-Hexan 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 0.4 (1.14mol)

MS (EI) m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

[0081] 4-Methansulfonyloxymethylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester wurde nach Bioorg. Med. Chem. Lett 2000, 79 hergestellt.

(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)piperidin-4-ylmethyl-amin

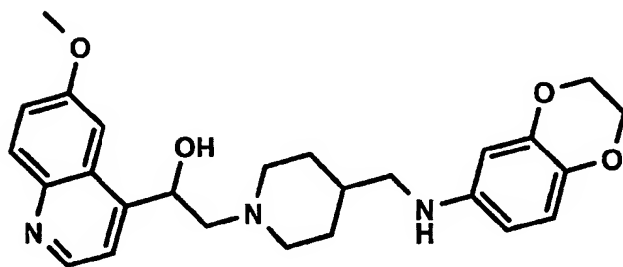


[0082] Eine Lösung von 4-[(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.4g, 1.15mmol) in Trifluoressigsäure (5 mL) wurde während 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in AcOEt (100ml) verdünnt und mit 0.25N NaOH (20mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 50mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.284g (1.15mmol)

MS (EI) m/z 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$

2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-methyl]-piperidin-1-yl}-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)ethanol:

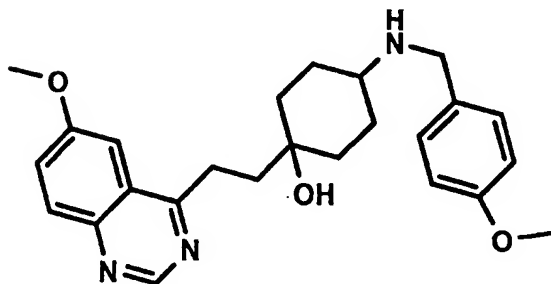


[0083] Eine Lösung von 6-Methoxy-4-oxiranylnchinolin (0.1g, 0.497mmol) und (2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperidin-4-ylmethylamin (0.120g, 0.497mmol) in Ethanol (4mL) wurde während 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan-MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.05g (0.112mmol)

MS (EI) m/z 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 8: 4-(4-Methoxy-benzylamino)-1-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.

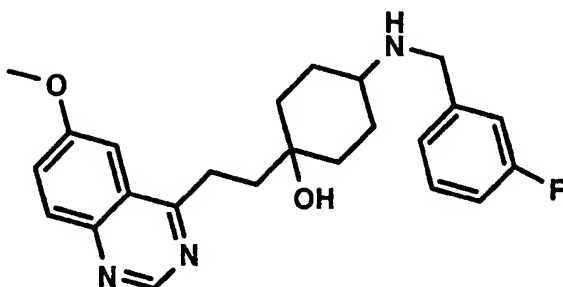


[0084] Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)ethyl]cyclohexanon (0.06g, 0.2mmol) in Dichlormethan (1mL) wurde 4-Methoxybenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) und dannach Natriumtriacetoxaborhydrid (0.08g, 0.377 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt dann über Hydromatrix (benetzt mit einer  $\text{NaHCO}_3$  Lösung, 2mL) filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9/1 dann Dichlormethan/MeOH 9/1 und 2% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 0.052g (0.124mmol)

MS (EI) m/z 422  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 9: 4-(3-Fluorbenzylamino)-1-[2-(6-methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]cyclohexanol.



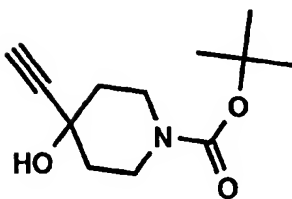
[0085] Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 8 ausgehend von 3-Fluorbenzylamin (0.026mL, 0.24mmol) hergestellt.

Ausbeute: (0.052g, 0.124mmol)

MS (EI) m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 10: 4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-1-phenethylpiperidin-4-ol.

4-Ethynyl-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:

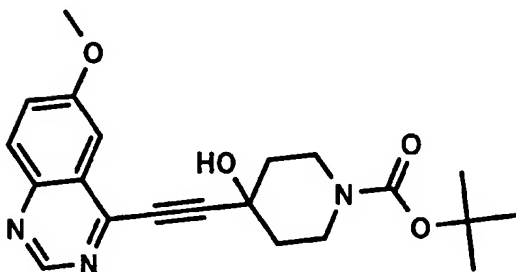


[0086] Zu einer Lösung von (Trimethylsilyl)acetylen (1.8mL, 12.8mmol) in THF (30mL) wurde um -78°C n-BuLi (5mL, 11.5mmol, 2.3N in Hexan) zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren, wurde eine Lösung von 4-Oxo-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (2g, 10mmol) in THF (14mL) zugetropft. Nachdem die Lösung 15 Minuten bei -78°C gerührt hatte, wurde sie auf Raumtemperatur aufgewärmt und mit einer Lösung von 10% NaHSO<sub>4</sub> (20mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30mL Essigester extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Methanol (40mL) gelöst und Natriumbicarbonat (1g, 11.9mmol) wurde zugegeben. Nach eine Stunde wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mit Wasser (50mL) und AcOEt (1.00mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 100mL AcOEt extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 2.05g (9.1mmol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.68–1.76 (m, 2H); 1.87–2.06 (m, 2H); 2.55 (s, 1H); 3.24–3.32 (m, 2H); 3.75–3.81 (m, 2H).

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-chinazolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:



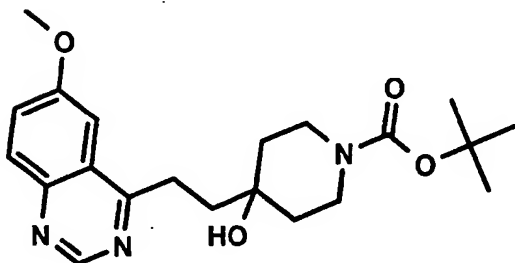
[0087] Zu einem Gemisch von PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.110 g, 0.157mmol) und CuI (0.055 g, 0.288mmol) wurde eine entgaste Lösung 4-Ethynyl-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.72g, 3.19mmol) und 4-Chloro-6-methoxy-chinazolin (0.59g, 3.03mmol) in Et<sub>3</sub>N (12mL) und DMF (6mL) zugegeben. Nachdem die Lösung

1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde sie zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in AcOEt (100mL) gelöst und mit Wasser (50mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 20mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.1g (2.86mmol)

MS (EI) m/z 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-Hydroxy-4-(6-methoxychinazolin-4-ylethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:

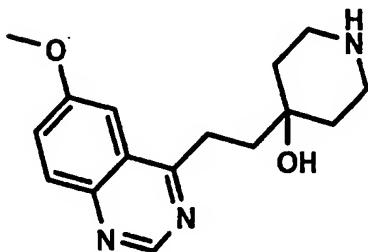


[0088] Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinazolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (1.1g, 2.86mmol) in EtOH (10mL) wurde Platinoxid (1g, 0.92mmol) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (1bar) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc:MeOH 10-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.48 g (1.24mmol)

MS (EI) m/z 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[2-(6-Methoxychinazolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol:

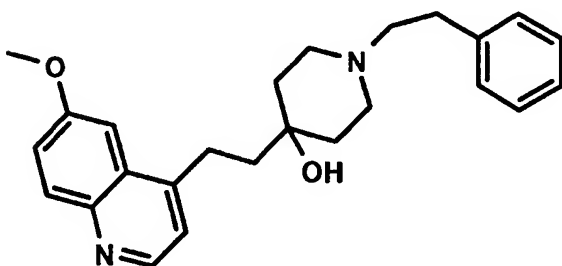


[0089] Eine Lösung von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinazolin-4-yl-ethyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.48g, 1.24mmol) in Trifluoressigsäure (5 mL) wurde während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in ges. Natriumbicarbonat Lösung gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan-Methanol (9-1; 50 ml) gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockne einrotiert.

Ausbeute: 0.06g, 0.208mmol)

MS (EI) m/z 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$

4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-1-phenethyl-piperidin-4-ol:



[0090] Zu einer Lösung von 4-[2-(6-Methoxychinolin-4-yl)ethyl]-piperidin-4-ol (0.09g, 0.314mmol) in DMF (2mL) wurde Kaliumcarbonat (0.180 g, 1.3mmol) und (2-Bromethyl)benzol (0.1mL, 0.732mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei 60°C gerührt dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde

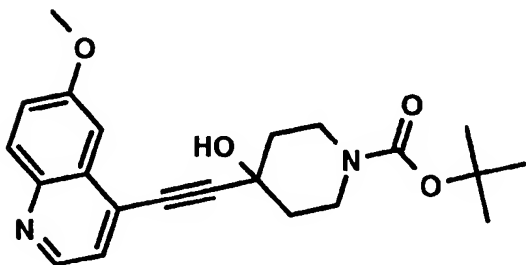
in Dichlormethan-Methanol (9-1; 20 ml) gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan:MeOH 9-1) gereinigt.

Ausbeute: 0.082g (0.21mmol)

MS (EI) m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 11: 4-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1-[[2-thiophen-2-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-4-ol.

4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:

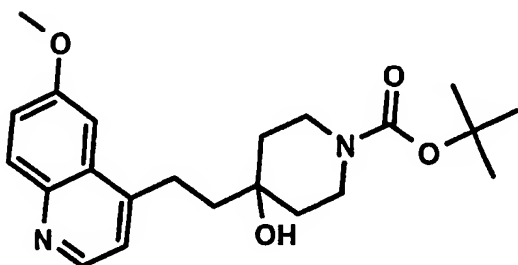


[0091] Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von Trifluormethansulfonsäure-6-methoxychinolin-4-ylester (0.360g, 1.17mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.360 g (0.932mmol)

MS (EI) m/z 383 [M+H]<sup>+</sup>

4-Hydroxy-4-(6-methoxy-chinolin-4-ylethyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester:

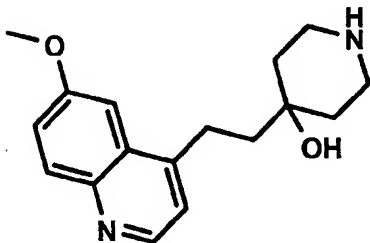


[0092] Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.360g, 0.932mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.294g (0.761mmol)

MS (EI) m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>

4-[2-(6-Methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-piperidin-4-ol:



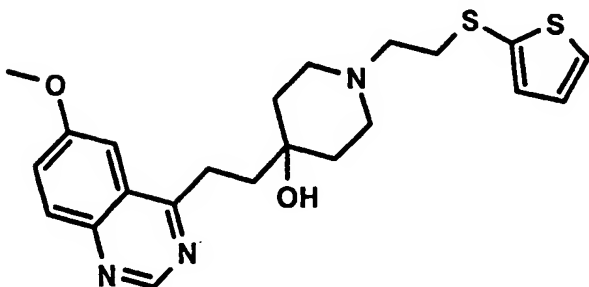
[0093] Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 4-Hydroxy-4-(6-methoxychinolin-4-ylethynyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (0.294g, 0.761mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.185g (0.647mmol)

MS (EI) m/z 287 [M+H]<sup>+</sup>



4-[2-(6-Methoxy-chinazolin-4-yl)-ethyl]-1-[[2-thiophen-2-ylsulfanyl]-ethyl]-piperidin-4-ol:



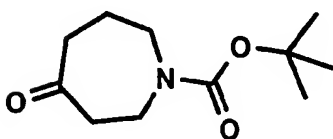
[0094] Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 10 ausgehend von 2-(2-Bromethylsulfanyl)thiophen (0.67g, 3mmol) hergestellt.

Ausbeute: 0.213g (0.496mmol)

MS (EI) m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 12: 2-[4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl-ethyl)-amino]-azepan-1-yl]-1-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethanol.

4-Oxoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester:

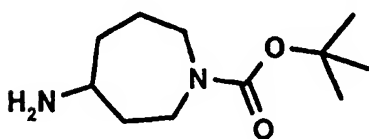


[0095] Ein Gemisch aus 5-Oxoazepan-1,4-dicarbonsäure-1-tertbutylester-4-ethylester (5.7 g, 20 mmol; hergestellt wie in Synthetic Communications 1992, 22, 1249 beschrieben) wurde in einem Gemisch von 3N NaOH (50 ml) und THF (25 ml) während 3h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit verdünnter HCl neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Essigester extrahiert und die organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 4.2 g (100%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.80 (br, 2H); 2.60–2.7 (m, 4H); 3.4–3.6 (m, 4H).

4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester:

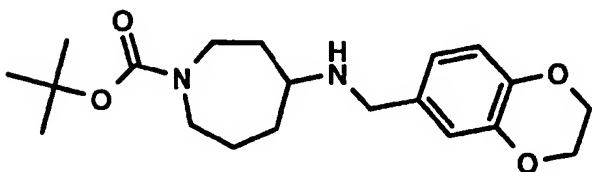


[0096] Eine Lösung von 4-Oxoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (1g, 4.68 mmol) in Methanol (50 ml) wurde mit Ammoniumacetat (3.5 g) und Natriumcyanoborhydrid (295 mg, 1eq) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonat Lösung und Essigester gelöst. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2 × 50ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhielt 1g (100%) Produkt, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5–1.75 (m, 2H); 1.8–2.05 (m, 4H); 2.4 (br, 2H); 2.95–3.05 (m, 1H); 3.1–3.6 (m, 4H).

MS (EI) m/z 215.6 [M+H]<sup>+</sup>

4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester:



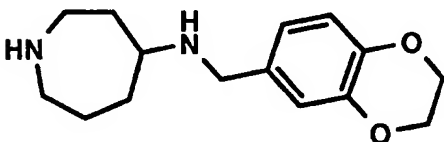
[0097] Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (428 mg, 2 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (330 µl, 2 mmol) in Dichlorethan (10 ml) wurde mit Essigsäure (500 µl) und Natriumcyanoborhydrid (126 mg) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 370 mg (51%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.46 (s, 9H); 1.5–1.75 (m, 2H); 1.8–2.05 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.1–3.6 (m, 4H); 3.70 (s, 2H); 4.26 (s, 4H); 6.8–6.9 (m, 3H).

MS (EI) m/z 363.6 [M+H]<sup>+</sup>

Azepan-4-yl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amin:

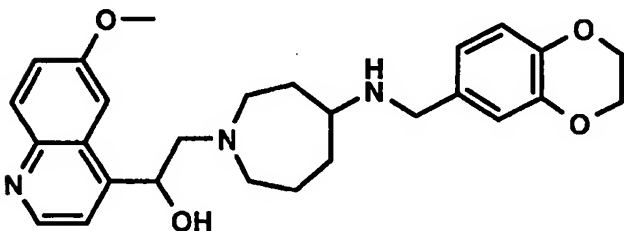


[0098] 4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (370 mg, 1 mmol) wurde in einem Gemisch aus 10 ml Wasser und 2 ml konz. HCl gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1) ergab 220 mg reines Produkt (85%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.8–2.0 (m, 1H); 2.0–2.3 (m, 4H); 2.3–2.6 (m, 2H); 3.2–3.4 (m, 4H); 3.6–6.7 (m, 1H); 3.95 (dd, 2H); 4.2–4.3 (m, 5H); 6.8–7.1 (m, 3H).

MS (EI) m/z 263.4 [M+H]<sup>+</sup>

2-{4-[(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-amino]-azepan-1-yl}-1-(6-methoxychinolin-4-yl)ethanol:



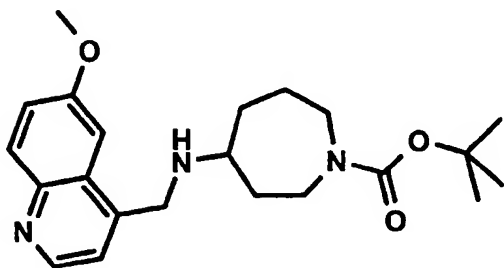
[0099] Ein Gemisch aus Azepan-4-yl-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)amin (60 mg), 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (50 mg), Lithiumperchlorat (25 mg) und Kaliumcarbonat (35 mg) wurde in DMF (1 ml) über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/MeOH 9:1 (+2% NEt<sub>3</sub>)) gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.5–2.0 (m, 7H); 2.45 (dd, 1H); 2.55–3.05 (m, 8H); 3.5–3.8 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.15 (s, 4H); 5.25–5.35 (m, 1H); 6.6–6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).

MS (EI) m/z 464.6 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 13: [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl-methyl)azepan-4-yl](6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:

4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester:



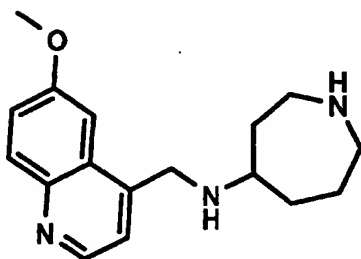
[0100] Eine Lösung von 4-Aminoazepan-1-carbonsäure-tert-butylester (568 mg, 2.65 mmol) und 6-Methoxychinolin-4-carbaldehyd (497 mg, 2.7 mmol) in Dichlorethan (10 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde mit Natriumcyanoborhydrid (170 mg, 2.7 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Essigester) gereinigt.

Ausbeute: 515 mg (51%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.47 (s, 9H); 1.5–2.0 (m, 8H); 2.8–2.9 (m, 1H); 3.2–3.65 (m, 5H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 5.25–5.35 (m, 1H); 6.6–6.8 (m, 2H); 7.11 (dd, 1H); 7.35–7.45 (m, 3H); 8.02 (d, J = 9.2Hz, 1H); 8.73 (d, J = 1.4Hz, 1H).

MS (EI) m/z 386.5 [M+H]<sup>+</sup>

Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



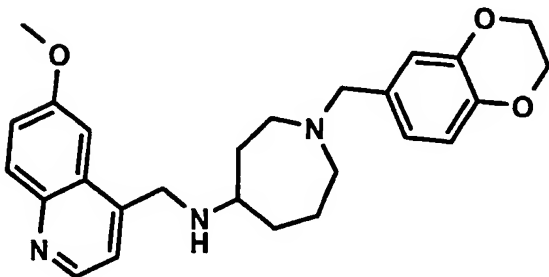
[0101] Eine Lösung von 4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]-azepan-1-carbonsäure-tert-butylester (700 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde bei Raumtemperatur mit TFA (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und in wässriger NaOH aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (1% NH<sub>4</sub>OH)) gereinigt.

Ausbeute: 477 mg (92%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.7–2.3 (m, 6H); 3.0–3.3 (m, 4H); 3.35–3.45 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.2 (s, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.35–7.45 (m, 2H); 8.02 (d, J = 9.2Hz 1H); 8.73 (d, J = 1.4Hz, 1H).

MS (EI) m/z 286.3 [M+H]<sup>+</sup>

[1-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-azepan-4-yl]-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin:



[0102] Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-yl-methyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) und 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-carbaldehyd (51.8 mg, 0.32 mmol) in Dichlorethan/THF (1:1, 0.7 ml) wurde mit Natriumtriacetoxyborhydrid (100 mg, 0.47 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und über Kieselgel (Essigester, Methanol) chromatographiert.

Ausbeute: 56 mg (41%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 1.40–2.05 (m, 6H); 2.35–2.80 (m, 3H); 2.8–2.9 (m, 1H); 3.41 (2, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.15 (s, 2H); 4.20 (s, 4H); 6.70–6.80 (m, 3H); 7.37 (dd, J = 2.76, J = 9.1, 1H); 7.45 (d, J = 2.76, 1H); 7.51 (d, J = 4.4, 1H); 7.92 (d, J = 9.12, 1H); 8.65 (d, J = 4.4, 1H).

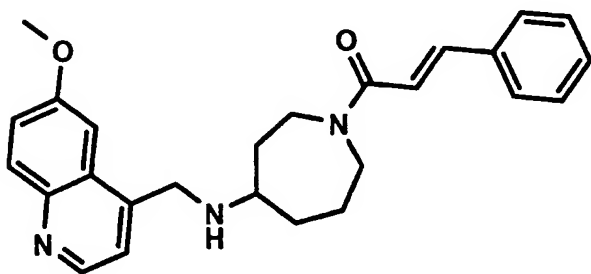
MS (EI) m/z 434.7 [M+H]<sup>+</sup>

[0103] In analoger Weise wurden auch:

(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-(1-phenethylazepan-4-yl)-amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 390.5 [M+H]<sup>+</sup>), (6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)-[1-(3-phenylpropyl)-azepan-4-yl]amin (25% Ausbeute, MS (EI) m/z 404.9 [M+H]<sup>+</sup>) und

(1-Heptylazepan-4-yl)-(6-methoxychinolin-4-ylmethyl)amin (43% Ausbeute, MS (EI) m/z 384.4 [M+H]<sup>+</sup>) hergestellt.

Beispiel 14: 1-{4-[(6-Methoxychinolin-4-ylmethyl)amino]-azepan-1-yl}-3-phenylpropenon.



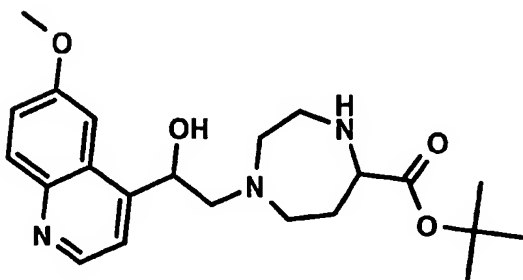
[0104] Eine Lösung von Azepan-4-yl-(6-methoxychinolin-4-yl-methyl)amin (90 mg, 0.32 mmol) in THF/DCE wurde mit Zimtsäurechlorid (52.5 mg, 1 eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3h bei Raumtemperatur gerührt, eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1 (+1% NH<sub>4</sub>OH)) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (38%)

MS (EI) m/z 416.6 [M+H]<sup>+</sup>

Beispiel 15: 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester

1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester:

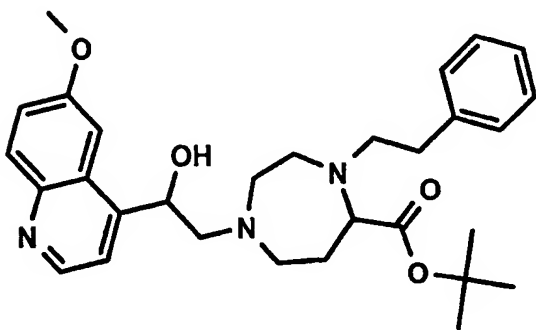


[0105] Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (400 mg, 2 mmol), [1,4]-Diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (400 mg, 2 mmol, hergestellt wie in J. Chem. Research (S), 1991, 306, 2876 beschrieben), Lithiumperchlorat (211 mg, 2 mmol) und Kaliumcarbonat (275 mg, 2 mmol) in DMF (5 ml) wurde während 4 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 330 mg (41%)

MS (EI) m/z 402.5 [M+H]<sup>+</sup>

1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester:

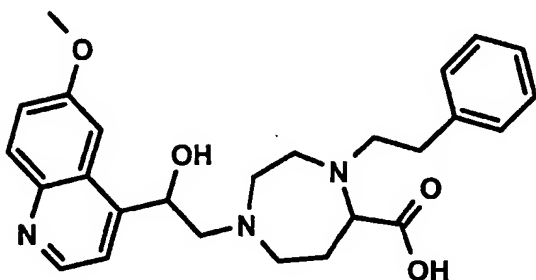


[0106] Zu einer Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (100 mg, 0.25 mmol) und Phenylacetaldehyd (29.2  $\mu$ l, 1 eq) in THF (700  $\mu$ l) wurde Natriumtri-acetoxyborhydrid (79 mg (1.5 eq) zugegeben. Nach 2h wurde ein weiteres Equivalent Phenylacetaldehyd zu- gegeben und das Reaktionsgemisch auf 40°C erwärmt. Nach weiteren 2h wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeeengt und mittels Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigester, Methanol)

Ausbeute: 67 mg (54%)

MS (EI) m/z 506 [M+H]<sup>+</sup>

1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]-diazepan-5-carbonsäure:



[0107] 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-phenethyl-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butyles- ter (55 mg) wurden in 4M HCl in Dioxan suspendiert und 3.5h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsge- misch wurde eingeeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.9 mg

MS (EI) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

[0108] In analoger Weise wurden auch

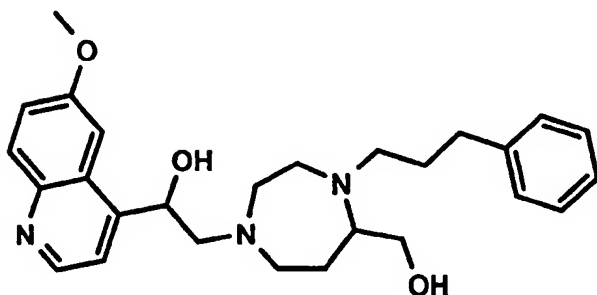
1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butyles- ter und

1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure ausgehend von Dihydrozimtaldehyd synthetisiert.

[0109] Ebenso wurden ausgehend von Heptanal

4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester und 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure hergestellt.

Beispiel 16: 2-[5-Hydroxymethyl-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-1-(6-methoxyquinolin-4-yl)-ethanol.



[0110] Eine Lösung von 1-[2-Hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-4-(3-phenylpropyl)-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester (80mg) in THF wurde mit Lithiumaluminiumhydrid (28 mg) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen gesättigter Rochelle-salzlösung versetzt, 15 Minuten gerührt und der Niederschlag abfiltriert.

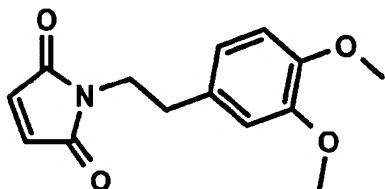
Ausbeute: 39 mg (57%)

MS (EI) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

[0111] In analoger Weise wurde ausgehend von 4-Heptyl-1-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-[1,4]diazepan-5-carbonsäure-tert-butylester, 2-(4-Heptyl-5-hydroxy-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethanol in 33% Ausbeute hergestellt (MS (EI) m/z 430 [M+H]<sup>+</sup>).

Beispiel 17: 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-5-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,3-dion.

1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-pyrrol-2,5-dion:

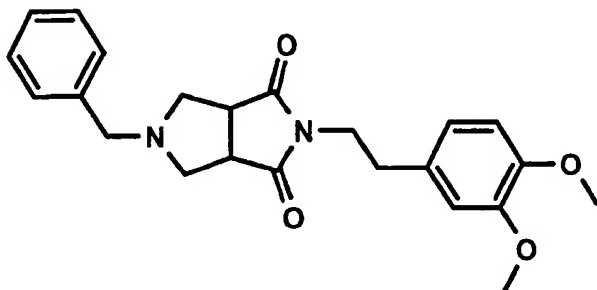


[0112] Zu einer Lösung von Maleinsäureanhydrid (8 g, 81 mmol) in Essigsäure (50 ml) wurde bei Raumtemperatur Homoveratrylamin (13.8 ml, 1eq) zugetropft. Die Reaktion verläuft exotherm. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Nacht bei 100°C gerührt. Es wurden 20 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und weitere 2h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet, in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Hexan/Essigester kristallisiert.

Ausbeute: 7.7 g (36%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 2.74 (t, J = 7.26, 2H); 3.62 (t, J = 7.26, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 6.64 (dd, J = 2.01, J = 8.1, 1H); 6.75 (d, J = 2.01, 1H); 6.82 (d, J = 8.1, 1H); 6.99 (s, 2H).

5-Benzyl-2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo-[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:



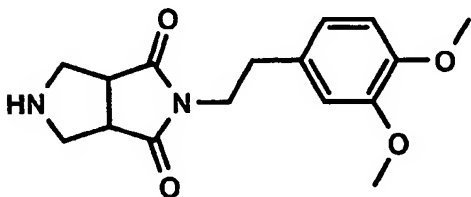
[0113] Zu einer Lösung von Benzylpentoxymethyltrimethylsilanylmethylamin (2.47 g) und 1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-pyrrol-2,5-dion (2 g, 7.7 mmol) in Dichlorethan (25ml) wurden 320 µl einer 10% Lösung von

TFA in Dichlorethan zugetropft. Die Reaktion verläuft exotherm. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit wässriger Bicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.6 g (86%)

MS (EI) m/z 395.2 [M+H]<sup>+</sup>

2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]tetrahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:

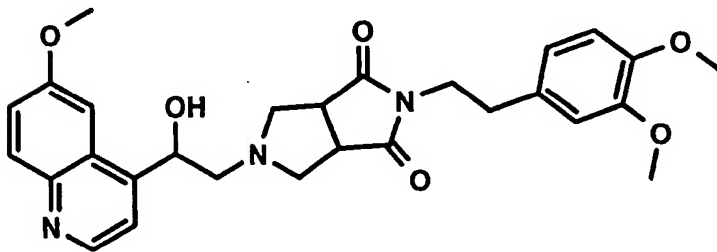


[0114] Eine Lösung von 5-Benzyl-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,3-dion (1 g, 2.5 mmol) in Methanol (20 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde über Nacht über Pd/C (10%, 270 mg) hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Dicalit filtriert und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluent DCM/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 560 mg

MS (EI) m/z 305 [M+H]<sup>+</sup>

2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-5-[2-hydroxy-2-(6-methoxychinolin-4-yl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion:



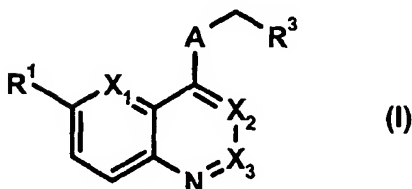
[0115] Ein Gemisch aus 6-Methoxy-4-oxiranylchinolin (50 mg, 0.25 mmol), 2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-tetrahydropyrrolo-[3,4-c]-pyrrol-1,3-dion (75.6 mg, 0.25 mmol), Lithiumperchlorat (23.4 mg, 0.25 mmol) und Kaliumcarbonat (35.4 mg, 0.25 mmol) in DMF (1 ml) wurde 72 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und Essigester verdünnt, die wässrige Phase mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (EtOAc, MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 16.5 mg (10%)

MS (EI) m/z 506 [M+H]<sup>+</sup>

## Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



wobei

A ein Sauerstoff-, Schwefel-, Stickstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylengruppe ist,

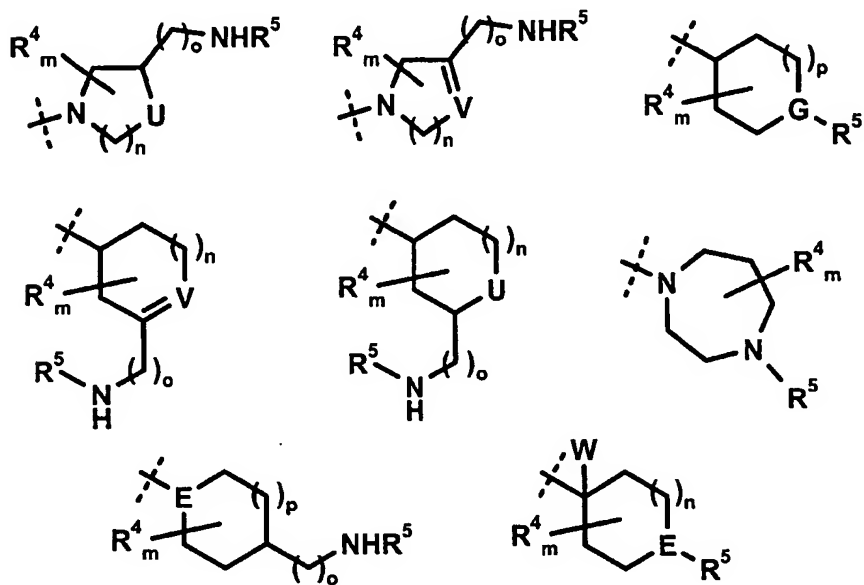
X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> unabhängig voneinander Stickstoffatome oder Gruppen der Formel CR<sup>2</sup> sind,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Heteroalkyl- oder eine Heteroal-

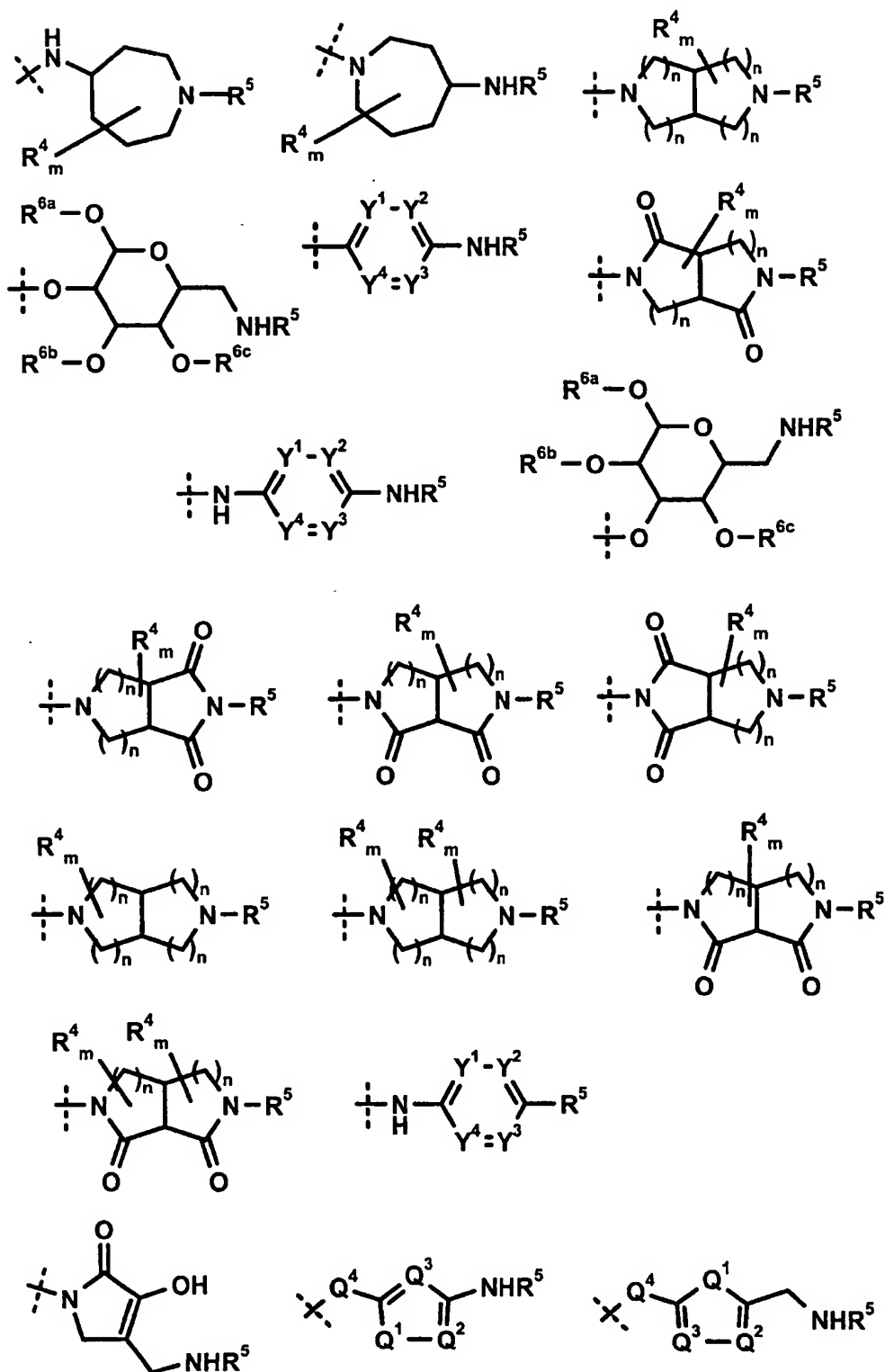
kyloxygruppe ist,

$R^2$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist,

$R^3$  aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:







die Reste  $R^4$  unabhängig voneinander ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind, wobei jedes Wasserstoffatom des Ringsystems an das A gebunden ist, durch  $R^4$  ersetzt sein kann oder zwei der Reste  $R^4$  zusammen Teil eines Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrings sind,

R<sup>5</sup> ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> und R<sup>8c</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind,

E ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

U ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel C=O, C=CH<sub>2</sub>, C=CHR<sup>4</sup>, C=C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO, CH<sub>2</sub> oder NH ist,

V ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

W eine Hydroxy-, eine Mercapto-, eine Alkoxy- oder eine Heteroalkyloxygruppe ist,

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> und Y<sup>4</sup> unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR<sup>4</sup>-Gruppe sind,

Q<sup>1</sup> und Q<sup>4</sup> unabhängig voneinander ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine NH-Gruppe sind,

Q<sup>2</sup> und Q<sup>3</sup> unabhängig voneinander ein Stickstoffatom oder eine CR<sup>4</sup>-Gruppe sind,

G ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist,

n gleich 0, 1, 2 oder 3 ist,

m gleich 0, 1, 2, 3, oder 4 ist,

o gleich 0 oder 1 ist und

p gleich 0, 1, 2 oder 3 ist, wobei p = 1 und gleichzeitig G = N nur für den Fall zugelassen ist, dass R<sup>4</sup> = O-Alkyl oder R<sup>4</sup> = S-Alkyl ist;

und wobei P = 1 und gleichzeitig o = 0 nur für den Fall zugelassen ist, dass R<sup>4</sup> = O-Alkyl oder R<sup>4</sup> = S-Alkyl ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A ein O, S oder N-Atom oder eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Alkyl), N(Alkyl)CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(OH), CH(OH), CH(OH)CH<sub>2</sub>, NHCO, CONH, C(=O)CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>C(=O) ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei eine der Gruppen X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> und X<sub>3</sub> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>2</sup> ist und die anderen CH-Gruppen sind.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxygruppe ist, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluoratomer ersetzt sein können.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei U ein Sauerstoff-, ein Schwefelatom oder eine NH- oder Methylengruppe ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei X<sup>2</sup> ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel CH ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X<sup>1</sup> und X<sup>3</sup> eine Gruppe der Formel CH sind.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R<sup>1</sup> eine Heteroalkylgruppe ist.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei n gleich 0 oder 1 ist.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei R<sup>4</sup> eine Alkyl-, Heteroalkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei R<sup>5</sup> eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei R<sup>5</sup> eine Gruppe der Formel COR<sup>7</sup>, COOR<sup>7</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ist, wobei R<sup>7</sup> eine Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei m gleich 0, 1 oder 2 ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien enthalten.

15. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung von Bakterieninfektionen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen